

Aus der Urologischen Universitätsklinik
Marburg a.d. Lahn
Direktor: Prof. Dr. med. G. Rodeck

Über die Nachweisbarkeit nichtadsorbierbarer
Antigene bei malignen Tumoren am Beispiel
der Serum- und Urinveränderungen bei
Patienten mit hypernephroidem Carcinom

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität zu Marburg

vorgelegt von

Franz Porzsolt

aus Regensburg

Marburg 1973

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg (Lahn)

Aus der Urologischen Universitätsklinik
Marburg a.d. Lahn
Direktor: Prof. Dr. med. G. Rodeck

Über die Nachweisbarkeit nichtadsorbierbarer
Antigene bei malignen Tumoren am Beispiel
der Serum- und Urinveränderungen bei
Patienten mit hypernephroidem Carcinom

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität zu Marburg
vorgelegt von

Franz Porzsolt

aus Regensburg

Marburg 1973

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg (Lahn)



Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Universität Marburg am 16. Oktober 1973

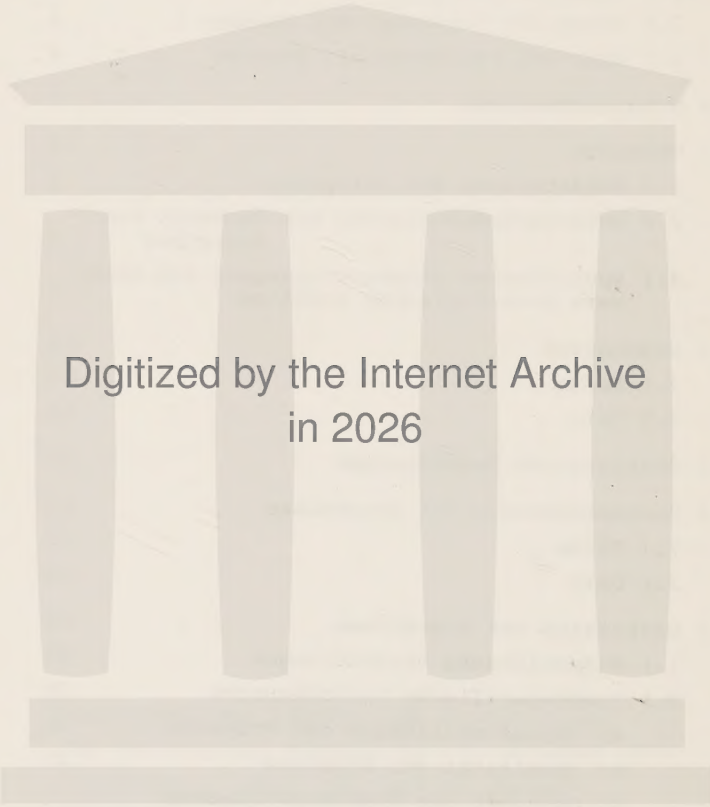
Direktor: Prof. Dr. med. H. Oepen

Referent: Prof. Dr. med. K. H. Bichler

Correferent: Prof. Dr. med. K. Havemann

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I.) Einleitung und Fragestellung	1
II.) Literaturübersicht	2
1.) Nierentumorgewebe	2
2.) Serum von Patienten mit Tumoren	2
3.) Urin von Patienten mit Tumoren	3
III.) Untersuchungsgut	4
IV.) Methodik	5
1.) Aufarbeitung der Urinproben	5
2.) Untersuchungsmethoden zum Nachweis von Proteinen	8
3.) Spezifischer Untersuchungsgang zum Nachweis pathologischer Proteine	9
V.) Ergebnisse	12
1.) Serum	12
2.) Urin	13
VI.) Statistische Berechnungen	19
VII.) Zusammenfassung der Ergebnisse	19
1.) Serum	19
2.) Urin	19
VIII.) Diskussion der Ergebnisse	20
1.) Unspezifische Veränderungen	20
2.) Tumorspezifische Veränderungen	21
a) Charakterisierung der Proteine	21
b) Spezifität der Proteine	23
c) Herkunft der tumorspezifischen Antigene	23
3.) Problem der "Maskierung" und Nachweisbarkeit der tumorspezifischen Antigene	24
IX.) Zusammenfassung	29
X.) Literaturverzeichnis	30



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553805_0114

I.) Einleitung und Fragestellung:

Die Diagnose des häufigsten malignen Tumors der Niere, des hypernephroiden Carcinoms, wird in der Klinik durch röntgenologische Untersuchungsmethoden gesichert (11, 61). Das Labor kann bisher eine meist stark erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit, eine Vermehrung der α_2 -Globuline und eine mäßige Erhöhung der β - und μ -Globuline, eine Hypoproteinämie (69) sowie einen abnormen Bromsulphalein-Test, der bei 91 % der Patienten gefunden wird (18), als Anhaltspunkte für die Diagnose maligner Nierentumor erbringen. Darüberhinaus weist GÖDDE (23) auf die Mikrohämaturie hin, die in 87 % der Fälle mit Nierentumoren zu beobachten war.

Diese Befunde sind jedoch unspezifisch und werden bei einer Reihe anderer, namentlich entzündlicher Erkrankungen gefunden. Die Röntgendiagnostik kann erst im Spätstadium eine positive Aussage machen.

Aus diesen Gründen und wegen der frühzeitigen Metastasierung der Nierentumoren ist die Suche nach einer geeigneten Frühdiagnostik angezeigt, zumal nachgewiesen werden konnte, daß das Wachstum eines Tumors und damit sein malignes Potential gehemmt werden kann, wenn die durch den Tumor-Angiogenesefaktor (TAF) im Frühstadium ausgelöste Vaskularisation der Geschwulst verhindert wird (22). Die Untersuchungen verschiedener Autoren (25, 28, 31, 33, 57, 68), die Veränderungen des Serumproteinbildes bei Carcinomen beschrieben, und auch im entarteten Gewebe tumorspezifische Proteine (4) sowie Autoantikörper gegen Zellen des Nierencarcinoms (47) und gegen Zellmembranantigene bei Patienten mit Burkitt-Tumor (32) nachweisen konnten, stützen die Frage nach charakteristischen Veränderungen des Eiweißbildes im Serum und Urin bei Patienten mit hypernephroidem Carcinom.

II.) Literaturübersicht:

1.) Nierentumorgewebe:

Für die Klinik ist die Anwendung immunologischer Methoden im Hinblick auf eine mögliche Frühdiagnostik maligner Tumoren von größter Bedeutung.

So berichten ÖTTGEN u.a. (40), daß im Colonicarcinom und anderen Tumoren des Verdauungstraktes tumorspezifische Antigene nachweisbar sind. Weiterhin konnte BENACERRAF (8) bei experimentellen Tumoren spezifische Antigene nachweisen. BANDHAUER (4) immunisierte mit kochsalzlöslichen Extrakten von hypernephroiden Carcinomen Kaninchen und Ratten. Nach Adsorption der Antiseren mit menschlichem Gesamtplasma konnten tumorspezifische Antigene des Hypernephroms nachgewiesen werden; im Serum dieser Tumorpatienten wurden diese Antigene jedoch nicht gefunden.

2.) Serum von Tumorpatienten:

Verschiedenen Autoren gelang der Nachweis eines Antigens bei malignen Tumoren, das erstmals von TATARINOV (60) bei primärem Lebercarcinom und im Serum von Foeten beschrieben wurde. URIEL (63) fand dieses Protein bei 35 von 45 Patienten mit primärem Lebercarcinom. Ähnlich konnte STANISLAVSKI (58) im Serum embryonaler Ratten ein Protein darstellen, das im Serum erwachsener Ratten nach Schädigung der Leber mit Tetrachlorkohlenstoff als plasmafremdes Protein identifiziert wurde. Zudem konnten die von GOLD and FREEDMANN (71) beschriebenen tumorspezifischen Proteine des Colonicarcinoms und anderer Tumoren auch im Darm, Leber und Pankreas des menschlichen Fetus bis zum 6. Fetalmonat nachgewiesen werden. Ein pathologisches α_2 -Globulin wurde von verschiedenen

Autoren bei Ratten mit transplantierten oder methylcholantren-induzierten Tumoren nachgewiesen (5, 16, 17, 21). Mehrere Autoren (31, 35, 36, 37, 46, 49, 56, 59) bestätigten bereits, daß eine Paraproteinämie nicht nur beim Plasmozytom oder Morbus Waldenström beobachtet wird, sondern oftmals als Begleiterscheinung anderer Grundkrankheiten - im Besonderen auch bei Tumoren - auftritt.

3.) Urin von Tumorpatienten:

Weniger häufig wurden Veränderungen des Eiweißbildes im Urin bei Neoplasmen beschrieben. So werden als unspezifische Zeichen des Nierentumors von SCHRÖTER und BUDER (54) eine geringgradige Proteinurie und eine meist deutlich ausgeprägte Dysproteinurie (69) angegeben. Auch SANDOR (50) konnte bei 200 Patienten mit verschiedenen Krebserkrankungen in 61 % der Fälle eine Vermehrung der α -Globuline und in 19 % eine Vermehrung der γ -Globuline feststellen. Meist handelte es sich dabei um die Erhöhung der Glykoproteine (1, 3); im Besonderen war das saure α_1 -Glykoprotein erhöht (3). Wie HARSHMAN et al. (29) zeigen konnten, besteht ein Zusammenhang zwischen der Dauer der malignen Erkrankung und der Vermehrung des sauren α_1 -Glykoproteins im Serum. Letztlich sind die Befunde von WEICKER (66) zu erwähnen, dem die Isolierung eines kleinen molekularen Glykoproteids gelang, das er sowohl bei Paraproteinämie als auch bei Patienten mit malignen Tumoren in wesentlich höheren Konzentrationen als bei Normalpersonen vorfand.

III.) Untersuchungsgut:

Von 14 Patienten mit hypernephroidem Carcinom wurden Serum und Urin untersucht. Die Patienten waren zwischen 45 und 74 Jahren alt (6 männlich; 8 weiblich).

Das zur Untersuchung verwendete Serum wurde aus Venenblut gewonnen, das 1 - 4 Tage vor der Operation und 2 - 5 Tage postoperativ entnommen wurde. Die Patienten führten ferner prae- und postoperativ eine 24-stündige Urinsammelperiode durch.

Bei der Untersuchung der postoperativ entnommenen Proben ist zu bedenken, daß entzündliche Veränderungen, Transfusionen und Zytostatica die Ergebnisse beeinflussen können. Außerdem ist bei einem Vergleich prae- und postoperativer Proteinbestimmungen die Halbwertszeit der zu untersuchenden Eiweiße zu berücksichtigen.

Entsprechende Serum- und Urinproben von 10 Normalpersonen (23 - 28 Jahre, männlich) sowie Urinproben von 20 Patienten mit entzündlichen urologischen Erkrankungen wurden zum Ausschluß falschpositiver Ergebnisse und zur Adsorption der Antiseren benötigt.

IV.) Methodik:

1.) Aufarbeitung der Urinproben:

Da die Eiweißkonzentration des Urins für den immunologischen Nachweis einzelner Proteinfractionen zu gering ist, müssen die Urinproben eingedickt werden. Die Untersuchungen und namentlich die Immunisierung und Adsorption erfordern größere Mengen (50 - 100 mg adialysable Substanz) der eingedickten Urinproben.

Um ausreichende Eiweißmengen zu erhalten, müssen Urinvolumina von 1 - 3 Litern aufgearbeitet werden. Der Urin ist vor der Ankonzentrierung der Eiweiße von großen Kristallen (z. B. Uratkonglomeraten, Oxalaten, Phosphaten) und zellulären Bestandteilen (Leukozyten, Erythrozyten und Epithelien) zu befreien. Weiterhin müssen die Proben zumindest teilweise entsalzt werden, da ein zu großer Anstieg der Salzkonzentration die Eiweiße denaturieren könnte.

Entsprechend den methodischen Angaben zur Urinkonzentrierung (26, 44, 45, 48) wurde folgender Arbeitsgang gewählt (Abb. 1): Zur Vermeidung bakterieller Zersetzung wird den Urinproben bereits in den Sammelgefäßen Natriumacid (NaN_3) zugesetzt. Nach Abschluß der Sammelperiode werden sie unmittelbar aufgearbeitet oder bei $+14^\circ \text{C}$ aufbewahrt. Für eine länger dauernde Lagerung hat sich das Einfrieren bei -20°C bewährt. Nach BECKER u.a. (6) ist bei diesem Vorgehen gewährleistet, daß das Material in möglichst physiologischem Zustand der Untersuchung zugeführt wird.

Um den Urin von großen Kristallen und zellulären Bestandteilen zu befreien, wird die Probe in einer U-F-cell^{+) 1} bei 2 - 7 kp/cm² durch eine Filterkombination aus einem Glasfaserfilter und einem

+) Millipore Filter GmbH, Neu-Isenburg

Urinaufbereitung zur Proteindiagnostik

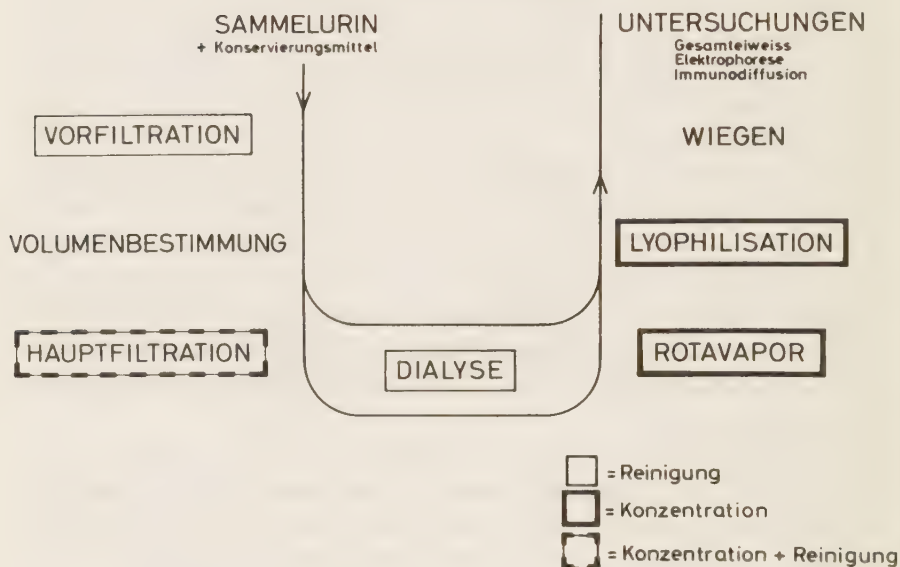
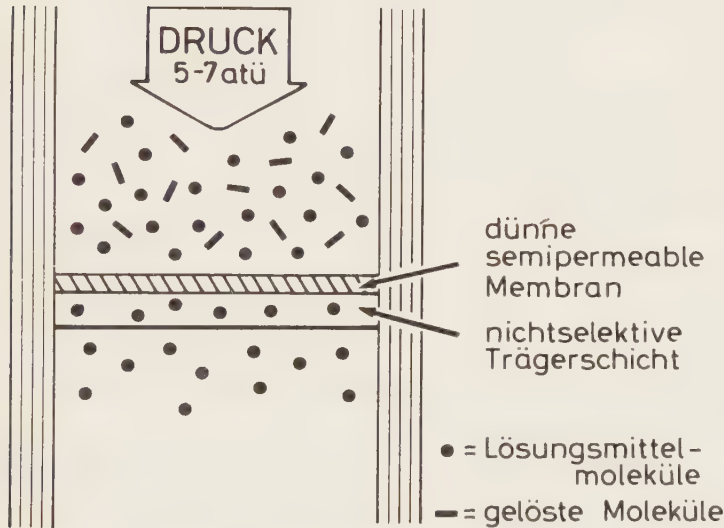


Abb. 1: Urinaufbereitung zur Proteindiagnostik.

Filter aus gemischten Cellulose-Ester (Porenweite 0,22 μ) gepresst.

Nach dieser Vorfiltration erfolgt die Volumenbestimmung. Der vorfiltrierte Urin wird erneut in die U-F-cell eingegeben und über einer Pellicon-Ultrafiltrationsmembran bei 7 kp/cm² konzentriert. Es werden Pelliconmembranen mit einem Abscheidungsgrad $M = 1\ 000$ verwendet; d. h. nur Moleküle, deren Molekulargewicht (MG) kleiner ist als 1 000, können die Membran

passieren. Auf diese Weise erfolgt die Anreicherung der Eiweiße im Urin (Abb. 2).



Ultrafiltration mit Pellicon -Membran

Abb. 2: Schematische Darstellung der Ultrafiltration.

Das Volumen des Urins betrug am Ende der Hauptfiltration 100 - 200 ml. Durch die Spülflüssigkeit, die zur vollständigen Aufnahme der Probe erforderlich ist, vergrößert sich das Volumen auf 150 - 250 ml.

Die anschließende Dialyse verhindert einen zu großen Anstieg der Salzkonzentration bei der weiteren Einengung der Proben (Dialyse 24 Std. gegen 5 l aqua dest. bei zweimaligem Wechsel des Bades).

Aus technischen Gründen wird die dialysierte Flüssigkeit im Rotationsverdampfer auf 20 - 40 ml eingengt. Dieses Volumen wird anschließend lyophilisiert.

Die erhaltene Trockensubstanz wird gewogen und daraus der Gehalt des 24-Stunden-Urins an adialysabler Substanz ermittelt.

2.) Untersuchungsmethoden zum Nachweis von Proteinen:

Die Bestimmung des Gesamteiweißes wird mit einer modifizierten Biuret-Methode durchgeführt (12).

Zur elektrophoretischen Auftrennung werden 10 - 20 mg adialysabler Substanz mit 0,1 - 0,2 ml aqua dest. aufgenommen. Die Verwendung von Kochsalzlösung ist in diesem Fall nicht zu empfehlen, da bei hohen Salzkonzentrationen Schleppbildungen auftreten. Weiterhin sollten die Proben nicht zu sehr verdünnt sein, um Mehrfachauftragungen vermeiden zu können (13).

Die immunoelektrophoretischen Untersuchungen werden nach der Mikromethode nach SCHEIDEGGER (52) mit der SHANDON-STANDARD-APPARATUR[†]) durchgeführt. Die Urinproben werden dabei wie zur elektrophoretischen Auftrennung aufgearbeitet. Um für die Immunologischen Reaktionen den günstigsten Konzentrationsbereich zu erfassen, werden dieselben Untersuchungen auch mit 1 : 3 verdünnten Urinproben durchgeführt.

Die Bestimmung des Gesamteiweißes im Serum erfolgt mit der Biuret-Methode nach WEICHSELBAUM (65).

Die elektrophoretische Auftrennung, die Immunelektrophorese sowie die Immundiffusion mit Serum werden nach derselben Arbeitsvorschrift wie die Urinproben vorgenommen.

Zur Elektrophorese haben wir unverdünntes Serum, zur Immunelektrophorese und Immundiffusion unverdünntes und 1 : 6 verdünntes Serum verwendet (53).

- - - - -

†) Shandon Labortechnik GmbH, 6 Frankfurt/Main

Die quantitative Bestimmung der einzelnen Proteinfractionen wurde mit der radialen Immundiffusion nach MANCINI (38) durchgeführt: In einen antikörperhaltigen Agar werden zylindrische Löcher gestanzt. Eine definierte Menge des Testserums wird in das Loch eingegeben; nach 48-stündiger Diffusion in einer feuchten Kammer bildet sich ein kreisförmiges Präzipitat aus, dessen Fläche der Antigenkonzentration in der Testlösung entspricht. Die absoluten Konzentrationen können anhand einer Standard-Kurve ermittelt werden. Die Standard-Kurve ergibt sich, wenn die Präzipitatflächen eines Standard-Serums, das in drei verschiedenen Verdünnungen zur Reaktion gebracht wird, gegen die Antigenkonzentrationen aufgetragen werden.

3.) Spezifischer Untersuchungsgang zum Nachweis pathologischer Proteine:

Die Untersuchungen zum Nachweis pathologischer Proteine können mit den gleichen Methoden vorgenommen werden; es ist jedoch erforderlich, besondere Arbeitsgänge einzuhalten:

Zur Diagnostik und Differenzierung von Paraproteinen wird der von SCHNEIDER (53) angegebene Untersuchungsgang gewählt. Die elektrophoretisch aufgetrennten Serum- und Urinproben werden immunologisch mit polyvalenten Antihumanseren von Kaninchen und Ziege⁺) sowie aligovalentem Anti-IgA, -IgM und -IgG⁺ und mit monovalentem Antiserum gegen Bence-Jones K und L⁺ in den Antigenverdünnungen 1 : 1 und 1 : 6 entwickelt.

Zum Nachweis möglicher Tumorproteine muß ein spezifischer

- - - - -
+) Antiseren der Behring-Werke, Marburg/Lahn

Antikörper hergestellt werden. Dazu werden 6 Kaninchen⁺) im Alter von 9 - 10 Monaten mit einem Körpergewicht von 2,0 - 2,5 kg an 4 aufeinanderfolgenden Tagen mit 0,2, 0,4, 0,6 und 0,8 ml Urinextrakt immunisiert. Jedes Kaninchen wird mit Urinextrakt von nur einem Patienten immunisiert. Die Konzentration beträgt 10 mg adialysable Substanz/ml physiol. NaCl. Die Urinproben stammen von 5 Patienten mit hypernephroidem Carcinom und einem Patienten, bei dem ein hypernephroides Carcinom durch Nephrektomie entfernt worden war. Die Injektionen erfolgen abwechselnd in den medialen Anteil des linken und rechten Oberschenkels. In den 9 darauffolgenden Wochen wird je 1 ml Urinextrakt und 0,9 ml Bacto-Adjuvans-Freund⁺⁺) als Booster-Shot verabreicht. Der Antikörpertiter wird laufend mit der Ouchterlony-Technik überprüft (41,42). Als Antigen dient dabei der zur Immunisierung verwendete Urinextrakt in zwei verschiedenen Konzentrationen. Sobald sich mit dem gewonnenen Antiserum deutliche Präzipitate ausbilden, können die Kaninchen zur Gewinnung der Antiseren ausgeblutet werden.

Zur Darstellung der tumorspezifischen Proteine müssen die entsprechenden Antikörper von den gegen die physiologischen Urinproteine (serumidentische Proteine im Urin, Nierenproteine und Eiweiße der ableitenden Harnwege) gebildeten Antikörper durch Immunadsorption gereinigt werden (70). Dazu wird das gewonnene Antiserum im Verhältnis 6 : 1 mit Normalurin-Extrakt (10 mg adialysable Substanz/ml 0,9 % NaCl) versetzt. Nach

- - - - -
⁺) Rasse klein-schwarzsilber (Zoolog.Institut d. Univ.-Marburg)

⁺⁺) Difco Laboratories, Detroit

24-stündiger Inkubation bei 37° C wird der Niederschlag abzentrifugiert. Im Doppeldiffusionstest nach Ouchterlony wird geprüft, ob die Neutralisation vollständig erfolgt war. Verlief diese Kontrolle negativ, wurde auf eine Wiederholung der Adsorption verzichtet. Weiterhin werden die gleichen Antiseren mit Normalserum nach dem soeben beschriebenen Verfahren adsorbiert.

Nach erfolgter Adsorption werden 10 Urine und 9 Serumproben von Patienten mit hypernephroidem Carcinom immunelektrophoretisch gegen 5 Tumorurin-Antiseren (Anti TU) entwickelt. Zur Kontrolle werden 8 postoperative Urine und 9 postoperative Serumproben von Tumorpatienten sowie 20 Urinproben von Patienten mit entzündlichen urologischen Erkrankungen und 5 Urinproben von Normalpersonen in gleicher Weise untersucht. In Abb. 3 ist der gesamte Untersuchungsgang schematisch dargestellt.

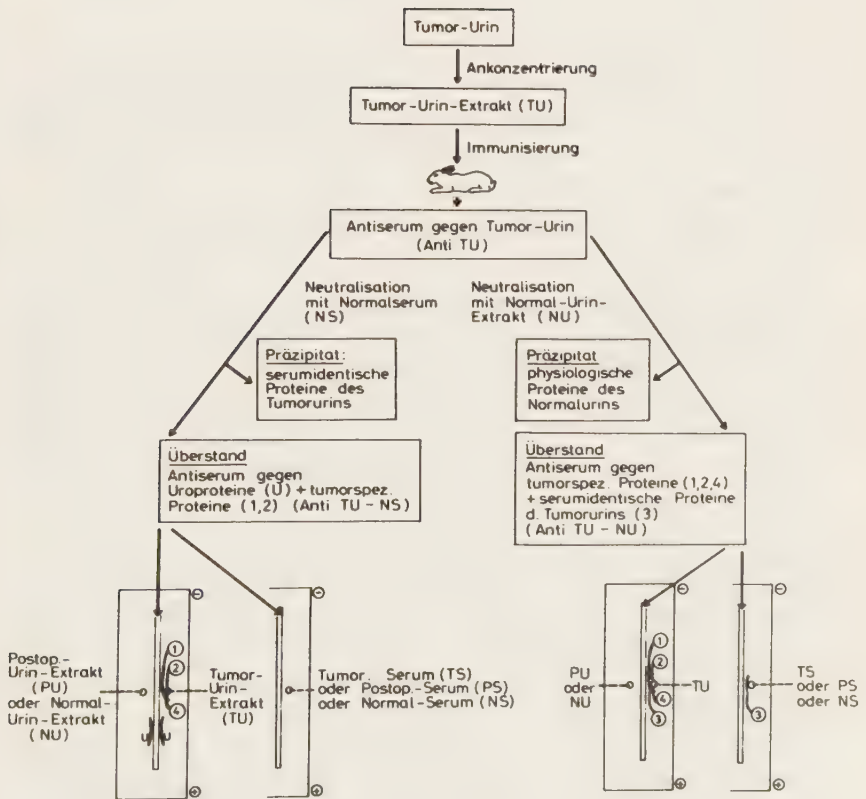


Abb. 3: Untersuchungsgang zum Nachweis tumorspezifischer Proteine.

Zum Nachweis des α_1 -Foetoproteins werden die Urin- und Serumproben gegen den spezifischen Antikörper^{+) entwickelt.}

V.) Ergebnisse:

1.) Serum:

Das Gesamteiweiß lag bei den untersuchten Patienten im unteren Bereich der Norm (6,5 - 8,0 g/100 ml). Die Werte waren zwischen Männern und Frauen nicht signifikant verschieden. Die Elektrophorese zeigte eine Verminderung des Albumins sowie erhöhte α_2 - und β -Werte. Auch hier waren keine signifikanten Unterschiede zwischen Männern und Frauen nachzuweisen (Tab. I).

Von den Proteineinzelfractionen waren Albumin, Hämoexin, β_1 A-Globulin, Transferrin und IgG gegenüber der Norm bei beiden Geschlechtern signifikant erniedrigt. Bei Männern war lediglich IgM, bei Frauen Coeruloplasmin gegenüber der Norm signifikant erhöht. In Abb. 4 sind die Veränderungen zusammen mit den Normwerten (6) dargestellt. Zwischen den eigenen Normalwerten und jenen des Vergleichskollektivs bestehen keine signifikanten Unterschiede.

Die postoperativen Ergebnisse der Gesamteiweißbestimmung, Elektrophorese und radialen Immundiffusion waren gegenüber den praeoperativen Werten nicht signifikant verändert. Die Blutsenkungsgeschwindigkeit war praeoperativ mit $24,8 \pm 15,4$ / $38,5 \pm 24,6$ mm (n = 12) deutlich erhöht.

Der Nachweis von Paraproteinen und α_1 -Foetoprotein sowie die Darstellung von tumorspezifischen Proteinen war bei keinem der untersuchten Seren möglich. Das mit Normalurin adsorbierte Anti-Tumorurin-Serum (Anti TU-NU) zeigte mit

- - - - -
+) Behring-Werke, Marburg/Lahn

	GEW (g/100ml)	Albumin (rel%)	α_1	Globuline (rel.%)		
				α_2	β	γ
Normalwerte	6.5 - 8.0	62-67	3-6	6-9	7-10	13-17
Hypernephroide Carcinome						
Männer	6.93 ± 0.4	52.8 ± 9.4	3.3 ± 1.2	10.3 ± 3.7	15.8 ± 4.7	17.8 ± 2.1
Frauen	7.10 ± 0.6	50.8 ± 8.5	4.0 ± 1.5	11.6 ± 4.5	16.6 ± 4.0	16.6 ± 3.8

Tab. I: Gesamteiweiß und Elektrophorese bei Patienten mit hypernephroidem Carcinom.

9 praeoperativen, 4 postoperativen Tumorseren (TS, PS) sowie mit 3 Seren von Normalpersonen (NS) jeweils ein deutliches Präzipitat, das mit Ziffer 3 bezeichnet wurde (Abb. 5). Wahrscheinlich handelt es sich hierbei um ein physiologisches Serumprotein, da dieses Präzipitat nach Adsorption des Antikörpers mit Normalserum (Anti TU-NS) in keinem Fall mehr nachweisbar war.

2.) Urin:

Die Urinausscheidung lag praeoperativ im Bereich zwischen 410 und 2900 ml/24 Std. Durchschnittlich wurden 640 ml/24 Std. ausgeschieden (n = 14). Postoperativ war das mittlere Urinvolumen mit 720 ml/24 Std. nur unwesentlich verändert. Die Gesamteiweißausscheidung lag praeoperativ zwischen 56,3 und 392,9 mg/24 Std. (n = 11) und verringerte sich postoperativ auf Werte zwischen 22,0 und 152,6 mg/24 Std. (n = 8).

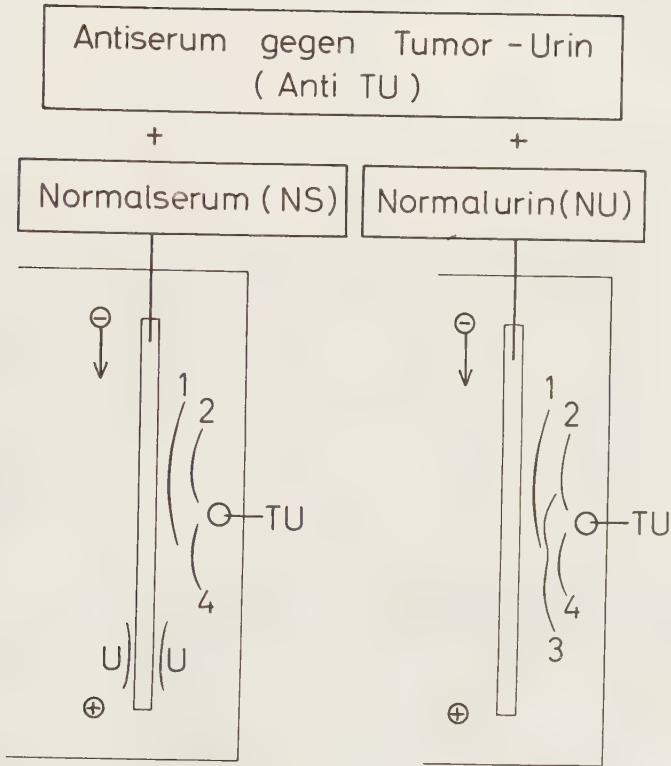


Abb. 5: Schematische Darstellung der nachweisbaren Proteine.

Die Elektrophorese des Urins von Patienten mit hypernephroidem Carcinom war gegenüber einem normalen Urin-Elektrophoresebild nicht auffallend verändert. Eine Auswertung schien nicht sinnvoll, da die Abgrenzung der einzelnen Fraktionen in den meisten Fällen nicht objektiv möglich war.

Der Paraproteinnachweis im Urin war bei 4 von 11 Patienten positiv. Davon zeigten 2 Patienten ein IgG-Paraprotein (Abb.6); in den beiden anderen Fällen handelte es sich um Leichtketten vom Typ L.

Im Urin konnten bei keiner der untersuchten Proben α_1 -Foetoproteine nachgewiesen werden.

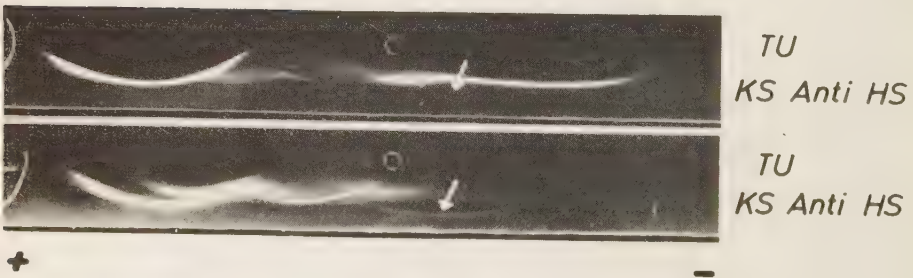
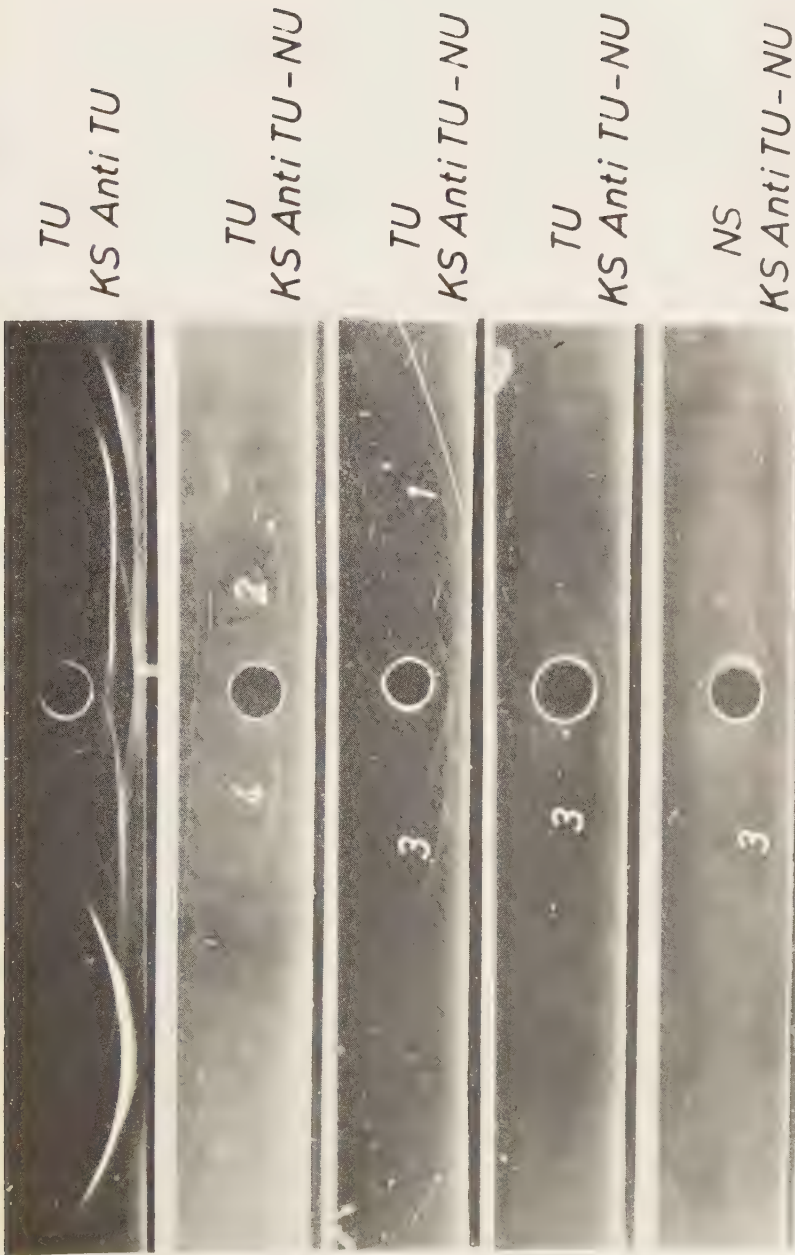


Abb. 6: IgG-Paraprotein; im Urin nachgewiesen.



+ -
Abb. 7: Präzipitate mit spezifischem Antiserum (adsorbiert mit Normalurin),
aus Tumorurin entwickelt.

Die Suche nach tumorspezifischen Proteinen ergab nach Adsorption des Antiserums mit Normalserum (Anti TU-NS) bei allen prae- und postoperativen Tumorurinen (TU, PU) sowie bei Normalurinen (NU) einzelne Präzipitate (U). Da dieses Protein nach Adsorption des Antiserums mit Normalurin (Anti TU-NU) nicht mehr erschien, können sie als urinspezifische Proteine angesprochen werden.

Darüberhinaus konnten bei 7 von 10 Tumorurinen bis zu 4 Präzipitate mit Anti TU-NU entwickelt werden (Abb. 7). Präzipitat 3 ist vermutlich mit dem oben beschriebenen Protein Nr. 3 identisch. Dieses - wahrscheinlich hochmolekulare - Protein tritt nur bei einer Schädigung der Basalmembran - wie sie z. B. beim hypernephroiden Carcinom vorgefunden wird - in den Urin über; deshalb konnte der Antikörper gegen dieses Protein mit Normalurin nicht erschöpfend adsorbiert werden.

Die Präzipitate 1, 2 und 4 sind dagegen zunächst als tumorspezifisch zu bezeichnen, da

- 1.) ihr Antikörper nicht mit Normalserum bzw. Normalurin zu erschöpfen war und
- 2.) der Nachweis dieser Antigene bisher ausschließlich bei Patienten mit hypernephroidem Carcinom gelang; bei den 8 postoperativen Proben der Tumorpatienten, bei 5 Normalurinen sowie bei 20 Urinproben von Patienten mit entzündlichen urologischen Erkrankungen konnten die als tumorspezifisch bezeichneten Antigene nicht nachgewiesen werden.

VI.) Statistische Berechnungen:

Mittelwert und Streuung wurden nach den üblichen Regeln berechnet. Zur Prüfung des signifikanten Unterschiedes zweier Untersuchungsreihen wurde der T-Korrelationstest verwendet (43). Die angegebenen α -Werte beschreiben die Irrtumswahrscheinlichkeit; der Unterschied zweier Werte gilt als signifikant, wenn $\alpha < 5\%$.

VII.) Zusammenfassung der Ergebnisse:

1.) Serum:

Neben einer Hypo- und Dysproteinämie konnten bei Patienten mit hypernephroidem Carcinom signifikante Veränderungen einzelner Plasmaproteinfraktionen festgestellt werden.

Paraproteine, α_1 -Foetoprotein sowie tumorspezifische Proteine waren im Serum dieser Patienten nicht nachweisbar.

2.) Urin:

Die praeoperativ erhaltene Eiweißausscheidung im Urin (56,3 - 392,9 mg/24 Std.; n = 11) hatte sich postoperativ (22,0 - 152,6 mg/24 Std.; n = 8) fast vollständig normalisiert. Als Normalwert wurde der Bereich zwischen 18,5 und 100,6 mg/24 Std. (13) zugrunde gelegt.

Bei 4 von 11 Patienten konnten im Urin Paraproteine nachgewiesen werden.

Mit einem Antiserum, das mit Normalurin bzw. Normalserum adsorbiert war, wurden bei 7 von 10 Tumoururinen bis zu 4 Präzipitate entwickelt, wobei Präzipitat Nr. 3 als serumidentisches Protein bezeichnet wird.

Die Proteine 1, 2 und 4 sind zunächst als tumorspezifisch anzusehen.

VIII.) Diskussion der Ergebnisse:

1.) Unspezifische Veränderungen:

Die bei Patienten mit hypernephroidem Carcinom erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit kann in den meisten Fällen als deutlicher Befund erhoben werden; in der vorliegenden Untersuchung wurde ein mittlerer Wert von 25/39 mm n. W. gefunden. Die Aussage dieses Ergebnisses ist jedoch unspezifisch, da als Ursache Dysproteinämien und Paraproteine in Frage kommen können (19, 24, 69).

Die Dysproteinämie, die umso deutlicher ist, je ausgeprägter die Metastasen sind, zeigt sich bereits im elektrophoretischen Bild (Tab. I). Es ist jedoch zu berücksichtigen, daß die α_2 - und β -Fraktion jenseits des 6. Lebensjahrzehnts gegenüber der Norm erhöht sind (27, 69). Da die Mehrzahl der untersuchten Patienten dieser Altersgruppe angehört, sind die elektrophoretischen Untersuchungen in diesem Zusammenhang nur mit Vorbehalt zu verwerten. Entsprechend den Untersuchungen anderer Autoren (6), die Veränderungen der Plasmaproteineinzelfractionen im Serum bei Patienten mit malignen Tumoren beschrieben, konnten im Serum von Patienten mit hypernephroidem Carcinom eine signifikante Erhöhung des Coeruloplasmins und erniedrigte Werte des Albumins, Hämoexins, β_1 A-Globulins, Transferrins und des IgG festgestellt werden. Als Vergleichskollektiv dienten die Werte, die BECKER et al. (6) aus 150 Seren gesunder Einwohner des Stadt- und Landkreises Marburg ermittelten.

Zwischen den eigenen Normalwerten und jenen des Vergleichskollektivs bestehen keine signifikanten Unterschiede.

Der Paraproteinurie, die in 4 von 11 Fällen beobachtet wurde, sollte im Hinblick auf die Tumordiagnostik größere Beachtung zukommen. Diese Forderung wird unterstützt durch die Feststellung verschiedener Autoren (7, 31, 46, 49, 51, 52), die bei einer Reihe maligner Erkrankungen abnorme γ -Globuline nachweisen konnten. Der Paraproteinnachweis ist aber kein für maligne Erkrankungen spezifischer Befund. Im Zusammenhang damit sei das Auftreten von Bence-Jones Eiweißkörpern im Urin erwähnt, die bei 2 Patienten nachgewiesen wurden. KÜHN (34) ist der Ansicht, daß es sich dabei um Bruchstücke abnormer γ -Globuline handelt, die bereits im Blut vorhanden sind und aufgrund ihres geringen Molekulargewichtes (20 000 - 40 000) die glomeruläre Basalmembran leicht passieren können.

Als weiterer unspezifischer Befund bei Patienten mit hypernephroidem Carcinom ist die deutlich ausgeprägte Proteinurie zu erwähnen. Als eine der wesentlichen Ursachen kommen Schädigungen der Basalmembran durch den Tumor oder Autoimmunprozesse in Frage (47); dafür spricht das Vorkommen von hochmolekularen Proteinen wie α_2 -Makroglobulin und β -Lipoprotein im Urin (14). Im Gegensatz dazu steht die Sportproteinurie, die als gesteigerte physiologische Proteinurie infolge passagärer Veränderungen der Basalmembran angesehen werden kann (12).

2.) Spezifische Veränderungen:

a) Beschreibung der tumorspezifischen Proteine:

Im Gegensatz zu diesen Befunden kann der Nachweis spezifischer Tumorproteine für die Diagnose einer malignen Entartung beweisend sein. Dazu ist jedoch erforderlich, die gefundenen Eiweißkörper näher zu beschreiben.

Durch die Adsorption des gewonnenen Antiserums mit Normalserum und Normalurin soll gewährleistet sein, daß bei der Reaktion des Tumoururins keine Präzipitate physiologischer Proteine ein falschpositives Ergebnis vortäuschen. Es muß jedoch an die Möglichkeit gedacht werden, daß die nachgewiesenen Proteine physiologische Eiweiße des Urins sein können, die bei malignen Erkrankungen in hohen Konzentrationen im Urin vorkommen. Die niedrige Konzentration dieser Proteine im Normalurin würde nicht ausreichen, den Antikörper vollständig zu adsorbieren.

Weiterhin war zu untersuchen, ob die gefundenen Proteine mit dem von TATARINOV (60) beschriebenen α_1 -Foetoprotein identisch sind, da von BERNADES (9) gezeigt wurde, daß das Auftreten von α_1 -Foetoprotein nicht für das primäre Lebercarcinom spezifisch zu sein scheint.

Es besteht jedoch keine Identität hinsichtlich der Wanderungsgeschwindigkeit mit den gefundenen Proteinen; auch die Untersuchung mit spezifischem Antiserum⁺⁾ ergab in keinem Fall ein positives Ergebnis.

Ferner ist abzugrenzen, ob die als tumorspezifisch bezeichneten Proteine mit Paraproteinen identisch sind. Ein Vergleich der immunoelektrophoretischen Bilder (Abb. 5 + 6) zeigt zwar, daß Präzipitat 2 an für Paraproteine typischer Stelle liegt; es ergab sich jedoch kein Anhalt, Präzipitat 1 als Paraprotein zu bezeichnen, da die Urinproben, in welchen Präzipitat 1 nachweisbar war, keine Paraproteine zeigten.

Darüberhinaus wurden von verschiedenen Autoren abnorme Proteine bei malignen Tumoren nachgewiesen. So wurden von APFFEL und PETERS (2) Glykoproteine beschrieben, die sogenannten

- - - - -

+) Behring-Werke, Marburg/Lahn

Symbodies, die elektrophoretisch im α - bis β -Bereich wandern. WEICKER et al. (66) konnten bei 25 Paraproteinämien und 16 malignen Tumoren ein niedermolekulares Glykoproteid aus dem Urin isolieren, das im Urin von Normalpersonen und bei Proteinurien anderer Genese nur in geringen Mengen nachweisbar war. Ob diese Proteine mit den nachgewiesenen Eiweißkörpern identisch sind, bleibt durch weitere Untersuchungen abzuklären.

b) Spezifität der Proteine:

Von entscheidender Bedeutung für die diagnostische Verwertbarkeit ist die Spezifität der erhobenen Befunde. Zum einen konnte gezeigt werden, daß mit Urin von Normalpersonen sowie mit postoperativem Urin von Patienten mit hypernephroidem Carcinom keine falschpositiven Ergebnisse erhalten wurden. Es wurden ferner 20 Urinproben von Patienten mit entzündlichen urologischen Erkrankungen untersucht. Die pathologischen Präzipitate wurden ebenfalls in keinem dieser Fälle gefunden. Demnach können die erhobenen Befunde für Tumoren spezifisch sein.

c) Herkunft der tumorspezifischen Antigene:

Es ist darüberhinaus zu diskutieren, ob diese Proteine vom Tumor produziert oder induziert werden. Als Produkte des Tumors wären Bestandteile der entarteten Zelle anzusprechen. So konnte KLEIN (32) Autoantikörper gegen Zellmembranantigene des eigenen Tumors und Antikörper in Seren zahlreicher Patienten nachweisen, die mit Antigenen aus Gewebezellkulturen reagieren. Weiterhin besteht die Möglichkeit, daß die entartete Zelle abnorme Proteine synthetisiert.

Von WOODRUFF (67) wird die Hypothese vertreten, daß Tumoren auf ihren Wirt eine antikörperinduzierende Wirkung haben; andererseits zitiert der Autor eine Feststellung über das "augenscheinliche Merkmal bösartiger Tumoren, die vom Gewebe als Teil des Körpers akzeptiert werden und keine Reaktion hervorrufen, wie sie durch Bakterien oder andere Fremdkörper verursacht wird". Es ist bisher noch nicht gelungen, eine befriedigende Erklärung für die beiden sich widersprechenden Meinungen zu geben.

Es ist weiterhin eine vom Tumor induzierte Fehlsteuerung der physiologischen Proteinsynthese in Erwägung zu ziehen. So diskutiert BÖTTIGER (15) einen von PAS-positiven Zellen des hypernephroiden Carcinoms ausgehenden Faktor, der die Glykoproteinsynthese beeinflußt. Auch der bei Nierentumoren zu beobachtende status febrilis (64) und die immer wieder beobachtete Rückbildung von Metastasen nach Entfernung des Primärtumors lassen an vom Tumor ausgehende induzierende Substanzen denken.

3.) Problem der "Maskierung" und Nachweisbarkeit der tumorspezifischen Antigene:

Zum Problem der "Maskierung" und Nachweisbarkeit der gefundenen Proteine können bisher nur theoretische Überlegungen angestellt werden. Die Beobachtung, daß die pathologischen Proteine im Urin, niemals aber im Serum nachgewiesen werden konnten, könnte als konzentrationsabhängiges Phänomen gedeutet werden; dabei liegt der Gedanke zugrunde, daß durch den hohen Anteil physiologischer Proteine im Serum die Konzentration der pathologischen Proteine in einem ungünstigen Verhältnis zur Antikörperkonzentration steht und eine Präzipitationsreaktion dadurch unmöglich wird.

Ferner muß in Erwägung gezogen werden, daß zufällig freie, tumorspezifische Antigene, die im Blut nur in geringer Konzentration vorliegen, die Nierenschranke passieren können und deshalb im Urin - bei der relativ niedrigen Konzentration anderer Proteine - nachgewiesen wurden.

Andererseits ergeben sich Anhaltspunkte, daß die im Urin nachgewiesenen Proteine im Serum "maskiert" vorliegen und deshalb mit den angewandten Methoden nicht faßbar waren: Dabei spielen möglicherweise ähnliche Vorgänge wie die von APFFEL und PETERS (2) beschriebenen "Mechanisms of Immunosuppression by Glycoprotein Hydration" die entscheidende Rolle. Als Hypothese kann dementsprechend folgender Reaktionsmechanismus angegeben werden:

Sobald vom entarteten Gewebe tumorspezifische Antigene ins Blut gelangen, greift ein "Maskierungsprozess" der immunologischen erfolgreichen Abwehr vor und verhindert, daß die pathologischen Antigene als fremd erkannt werden. Durch die Nierenpassage und die damit verbundene Trennung der pathologischen Proteine von den Serumproteinen, durch die Änderung des pH-Milieus und die Verschiebung des osmotischen und onkotischen Druckes sowie durch die Veränderung der Elektrolytzusammensetzung kann der Komplex aus Maske und tumorspezifischem Antigen gespalten werden, so daß im Urin das als fremd erkennbare Protein vorliegt (Abb. 8).

Diese Hypothese steht nicht im Widerspruch zu den Befunden von NOSSAL (39), der die sogenannten killer-cells in vitro gegen den zu vernichtenden Tumor stimuliert und sie anschließend den Tumorträgern reinfundiert; bei diesem Prozeß lernen die aggressiven Lymphozyten, die Antigene als fremd zu erkennen.

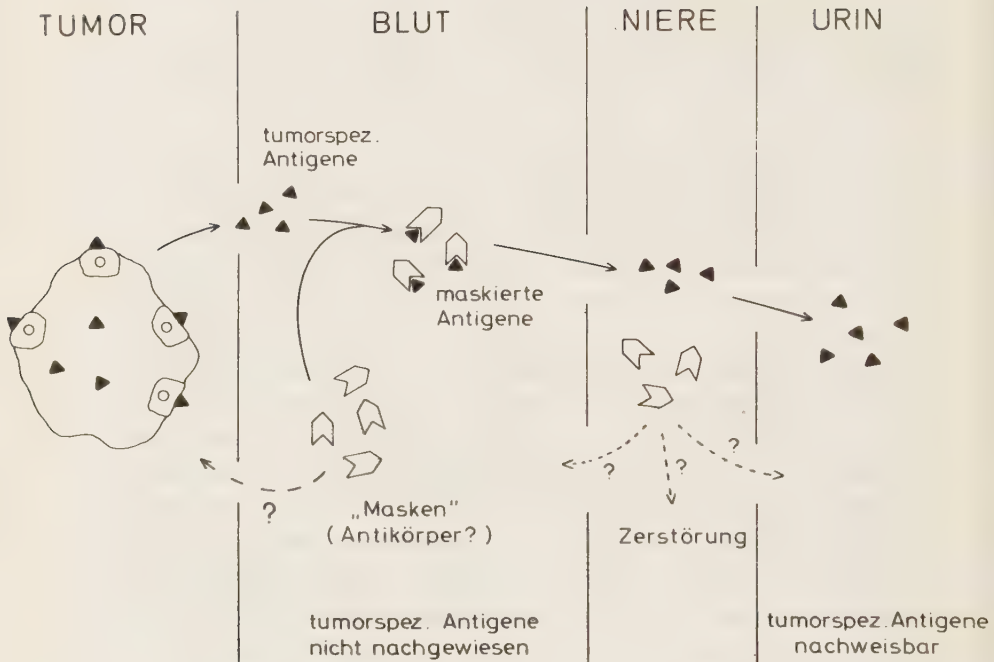


Abb. 8: Schematische Darstellung zur Hypothese der Maskierung und Demaskierung tumorspezifischer Antigene.

Übertragen auf die vorliegende Beobachtung entspräche die Nierenpassage dem extrakorporalen "Lernprozess"; beiden Fällen ist gemeinsam, daß die immunologisch reagierende Substanz - in einem Fall die killer-cells in der Rolle der Antikörper, im anderen Fall die tumorspezifischen Antigene - vom Blut getrennt werden. Dieser Selektionsvorgang und die Änderung des Reaktionsmilieus könnten entscheidende Schritte für den als "Demaskierung" zu bezeichnenden Vorgang sein.

Zur Beschreibung der Genese der sogenannten Masken konnten in diesem Zusammenhang keine Hinweise gewonnen werden. HELLSTRÖM und HELLSTRÖM (30) sprechen über blockierende Faktoren des Serums bei der zellulären und humoralen Immunreaktion auf Tumorantigene. Dabei vermuten die Autoren, daß die vom Tumor freigesetzten Antigene durch Antikörper des Wirts komplex gebunden werden (Maskierung). Weiterhin konnten diese Antikörper an neoplastischen Zellen adsorbiert und wieder ausgewaschen werden; ebenso konnten sie aus in vivo wachsenden Tumoren eluiert werden (30). Aus diesen Beobachtungen möchte ich die Folgerung ableiten, daß:

- 1.) vom Tumor lösliche Antigene in die Blutbahn abgegeben werden, die eine spezifische Antikörperbildung des Wirts induzieren;
- 2.) die Antigendeterminanten der Tumorzellen mit den Determinanten der in die Blutbahn abgegebenen Antigene zumindest partiell identisch sind;
- 3.) die Antikörper des Wirts durch die löslichen Antigene "abgesättigt" werden, so daß das Abwehrpotential des Wirts gegenüber den eigentlichen Tumorzellen erheblich abgeschwächt wird.

Mit einer konglutinierenden Komplementbindungsreaktion könnten diese Folgerungen überprüft werden. Dabei sollten die Antikörper des Wirts an neoplastischen Zellen adsorbiert und anschließend mit Komplement und den maskierten tumorspezifischen Antigenen inkubiert werden (Abb. 9). Durch die erhobenen Befunde werden Wege einer möglichen immunologischen Diagnostik maligner Tumoren aufgezeigt. Darüberhinaus ist das als Maskierung bezeichnete Phänomen in Zusammenhang mit dem Verhalten des Organismus gegenüber entartetem Gewebe zu diskutieren; die Toleranz des immuno-

gischen Systems bei malignen Erkrankungen könnte durch die Blockierung der Antikörperreaktion mit dem löslichen Antigen (Maskierungsprozeß) in allergisches Verhalten verändert werden. Damit könnte man der Aufklärung eines bereits bekannten aber noch ungelösten Problems näherkommen.

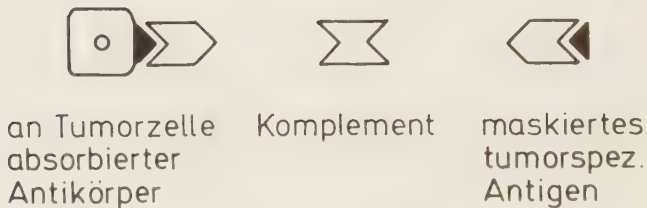


Abb. 9: Komplementbindungsreaktion zum Nachweis einer möglichen Identität zwischen Antigendeterminanten der Tumorzelle und der in die Blutbahn abgegebenen Antigene.

IX.) Zusammenfassung:

Serum und Urin von 14 Patienten mit hypernephroidem Carcinom wurden elektrophoretisch und immunologisch untersucht. Es fanden sich dabei geringgradige Veränderungen des Serumproteinbildes; die α_2 - und β -Fraktionen waren jeweils gegenüber der Norm erhöht. Im einzelnen wurde eine signifikante Erniedrigung des Albumins, β -Lipoproteins, β_1 A-Globulins, Hämoexins, Transferrins und des IgG gefunden.

Ferner konnten im Tumoururin mit polyvalentem Antihumanserum vom Kaninchen bei 4 von 11 Patienten Paraproteine nachgewiesen werden.

Mit einem Anti-Tumoururin-Serum, das mit Normalurin bzw. Normalserum adsorbiert war, stellten sich im Urin bei 7 von 10 Patienten mit hypernephroidem Carcinom 1 - 3 Antigene dar, die zunächst als tumorspezifisch angesehen werden. Die Kontrolluntersuchungen mit Serum und Urin von Normalpersonen sowie mit Urin von Patienten mit entzündlichen urologischen Erkrankungen ergaben in keinem Fall ein falsch-positives Ergebnis.

Die Herkunft der tumorspezifischen Antigene wird diskutiert. Theoretische Überlegungen zum Problem der Maskierung und Nachweisbarkeit der gefundenen Proteine werden erörtert. Im Zusammenhang damit wird eine Hypothese zur Pathogenese der Toleranz eines Organismus gegenüber malignen Tumoren diskutiert.

X.) Literaturverzeichnis:

- 1) ALMQUIST, P.O. and LANSING, E.A.:
Study of Serum Glycoproteins in cancer.
Scand. J. clin. Lab. Invest. 9, 179-189 (1957).
- 2) APFFEL, C.A. und PETERS, J.H.:
Tumors and serum glykoproteins.
The "symbodies".
Progr. exp. Tum. Res., Vol. 12, 2.
Karger, Basel/New York 1969.
- 3) BACCHUS, H.:
Serum seromucoid and acid mucopolysaccharide
in malignant neoplastic diseases.
Cancer 18, 1285-1291 (1965).
- 4) BANDHAUER, K.:
Antigeneigenschaften maligner Nierentumoren
des Menschen.
21. Tag. d. Dtsch. Ges. f. Urologie, Düsseldorf
1965, S. 248-256.
Springer, Berlin 1966.
- 5) BEATON, G.H., SELBY, E.A., VEEN, M.J. and WRIGHT, A.M.:
Starch electrophoresis of rat serum proteins.
II. Slow α_2 -globulin and other serum proteins
in pregnant telmor-bearing and young rats.
J. biol. Chem. 236, 2005-2008 (1961).
- 6) BECKER, W., RAPP, W., SCHWICK, H.G. und STÖRIKO, K.:
Methoden zur quantitativen Bestimmung von Plasma-
proteinen durch Immunpräzipitation.
Z. klin. Chem. u. klin. Biochem. 6, 113-122 (1968).
- 7) BEIFRAGE, S.:
Plasma Protein Pattern In Course of Akute Infec-
tions Deseases.
Acta med. Scand. 173, 24-85 (1963).
- 8) BENACERRAF, B.:
Summary and concluding remarks.
In: Immunpathology of cancer.
Fed. Proc. 24, 1007-1038 (1965).

- 9) BERNADES, P., SMADJA, M., RUEFF, B., BONNEFOND, A.,
TURSZA, T., MARTIN, E., Mme BOGNEL, C., Mlle BARGE, J.
et URIEL, J. (Paris):
Présence de l'alpha₁-foetoprotéine sérique dans
quatre cas de cancers digestifs primitifs autres
que l'hépatome.
La Presse Médicale 79, 1585-1587 (1971).
- 10) BERNFELD, P., DONAHUE, V.M. and HOMBURGER, F.:
Characteristic individual electrophoretic patterns
in humans.
Proc. Soc. Exp. Biol., N.Y. 83, 429-434 (1953).
- 11) BICHLER, K.H., HETTLER, M., van LESSEN, H. und BECH-
TELSHEIMER, H.:
Vergleichende angiographische und morphologische
Untersuchungen maligner Nierentumoren.
Verh. d. Dtsch. Ges. f. Urol. 22. Tag. Berlin 1968,
S. 296-299, Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1969.
- 12) BICHLER, K.H., PORZSOLT, F. und NABER, K.:
Proteinurie unter körperlicher Belastung.
Dtsch. med. Wschr. 97, 1229-1234 (1972).
- 13) BICHLER, K.H., HIRSCHHÄUSER, C., PORZSOLT, F. und
NABER, K.:
Methoden zur Untersuchung der Proteinfractionen
im Urin.
Klin. Wschr. 50, 1056-1058 (1972).
- 14) BICHLER, K.H. und PORZSOLT, F.:
Untersuchungen über die im Urin ausgeschiedenen
Serumproteine bei Patienten mit hypernephroidem
Carcinom.
(Nicht veröffentlicht).
- 16) BOFFA, G.A., NADAL, C., ZAJDELA, F. and FINE, J.M.:
Slow γ -globulin of rat serum.
Nature, Lond. 203, 1182-1184 (1964).
- 17) BOGDEN, A.E., BROWN, M.D., NEVILLE, G.A. and GRAY, M.:
Primary (methylchalanthrene-induced) fibrosarcomas
and glycoprotein syntheses.
Cancer Res. 27, 230-236 (1967).
- 18) CHISHOLM, G.D. and ROY, R.R.:
The systemic effects of malignant renal tumors.
Brit. J. Urol. 43, 687-688 (1971).

- 19) DEUTSCH, E. und GEYER, G.:
Laboratoriumsdiagnostik.
August Steinkopf, Berlin (1969).
- 20) DONZELOT, E., KAUFMANN, H., DAUZIER, G. et MAJERUS, N.:
L'électrophorèse dans l'infarctus du myocarde;
Signification biologique et valeur pratique.
Arch. Mal. Coeur Vaiss 47, 193-202 (1954).
- 21) FINE, J.M., BOFFA, G.A. et ZAJDELA, F.:
Mise en évidence et nature immunochimique de
l' α_2 -globuline anormale observée dans le serum
de rat parteur d'hépatome greffé.
C.R. Acad. Sci. 255, 1045-1047 (1962).
- 22) FOLKMAN, J.:
Tumorstadium.
Selecta 38, 3472 (1972).
- 23) GÖDDE, St.:
Maligne epitheliale Nierenparenchymtumoren.
Dtsch. med. J. 19, 707-713 (1968).
- 24) GOETZE, E.:
Lehrbuch der pathologischen Physiologie.
Fischer, Jena (1962).
- 25) GOHR, H. und LANGENBERG, H.:
Untersuchungen über die Veränderung des Bluteiweiß-
bildes bei Neoplasmen.
Z. ges. inn. Med. 14, 1-12 (1959).
- 26) GRÄSSLIN, D., WEICKER, H. und BARWICH, D.:
Über die Glykoproteine, Plasmaproteine und
Glykosaminoglykane in Normalurin.
Z. klin. Chem. und klin. Biochem. 8, 288-292 (1970).
- 27) HAFERKAMP, O., SCHLETTWEIN-GSELL, D., SCHWICK, H.G.
und STÖRIKO, K.:
Serumproteine im hohen Lebensalter unter besonderer
Berücksichtigung der Immunglobuline und Antikörper.
Klin. Wschr. 44, 725-726 (1966).
- 28) HAIJE, W.G., KAALEN, J.G.A.H. und STENFERT KROESE, W.F.:
Qualitative and quantitative paper electropho-
resis of serum proteins in some malignant diseases.
Clin. chim. Acta 5, 84-89 (1960).

- 29) HARSHMAN, S., PATIKAS, P.T., DAYANI, K. and REYNOLDS, V.H.:
Serum mucoid levels in patients with cancer and the effect of surgical treatment.
Cancer Res. 27, 1286-1295 (1967).
- 30) HELLSTRÖM, K.E. und HELLSTRÖM, I.:
Einige Aspekte der zellulären und der humoralen Immunreaktion auf Tumorantigene.
Triangel, Band 11, I (1972).
- 31) HOSLEY, H.F.:
M-proteins, plasmacytosis and cancer.
Cancer (Philad.) 20, 295-300 (1967).
- 32) KLEIN, G., CLIFFORD, P., KLEIN, E. und STJERNSWÄRD, J.:
Search for Tumor-Specific Immune Reaktionen in Burkitt Patients by the Membrane Immunofluorescence Reaktion.
Proc. Nat. Acad. Sci (Wash.) 55, 1628-1635 (1966).
- 33) KOCH, D. und KINDLER, U.:
Das quantitative Verhalten der Immunglobuline bei benignen und malignen Paraproteinämie.
Dtsch. med. Wschr. 93, 1766-1769 (1968).
- 34) KÜHN, R.A. und KEIL, E.:
Der Nachweis des Bence-Jones-Proteins im Serum.
Klin. Wschr. 44, 1212-1213 (1966).
- 35) LOHMANN, D., ZIMMERMANN, S. und GLÄSER, A.:
Über das Auftreten zusätzlich abgrenzbarer Globulin-Fraktionen in der Agargel-Elektrophorese bei Geschwulstkranken.
Dtsch. med. Wschr. 94, 213-217 (1969).
- 36) LYNCH, W.J. und JOSKE, R.A.:
The occurrence of abnormal serum proteins in patients with epithelial neoplasms.
J. clin. Path. 19, 461-463 (1966).
- 37) MÄRKI, H.H.:
Klinische Bedeutung des Paraproteinnachweises.
Dtsch. med. Wschr. 91, 2085-2086 (1966).
- 38) MANCINI, G., CARBONARA, A.O. und HEREMANS, J.F.:
Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion.
Immunochemistry 2, 235-242 (1965).

- 39) NOSSAL, G.J.V.:
Immunologie und Krebs.
Die Gelben Hefte 12, 1-4 (1972).
- 40) OETTGEN, H.F. und GALLMEIER, W.M.:
Tumorimmunologie.
Dtsch. med. Wschr. 93, 1157-1163 (1968).
- 41) OUCHTERLONY, Ö.:
Diffusion-in-gel methods for immunological
analysis.
Progr. Allergy 5, 1-78 (1958).
- 42) OUCHTERLONY, Ö.:
Diffusion-in-gel methods for immunological
analysis.
Progr. Allergy 6, 30-154 (1962).
- 43) PFANZAGEL, J.:
Allgemeine Methodenlehre der Statistik.
Bd. II, S. 210-219
de Gruyter, Berlin (1966).
- 44) POLLAK, V.E., GAIZUTIS, M. and REZAIAN, J.:
Serum proteins in Urine: Examination of a new
method for concentrating urine.
J. lab. clin. chem. 71, 338-344 (1968).
- 45) POORTMANS, J. and JEANLOZ, R.W.:
Quantitative immunological determination of 12
plasma proteins excreted in human urine collected
before and after exercise.
J. clin. Invest. 47, 386-393 (1968).
- 46) RÄDL, J., MASOPUST, J., VORTEL, B. und TOUSEK, M.:
Paraproteinämie bei bösartigen Tumoren.
Z. inn. Med. 20, 107-110 (1965).
- 47) RAVITZ, G., WATNE, A.L. und MILAM, D.F.:
Autoantibodies to human renal all carcinoma.
J. Urol. 107, 26-28 (1972).
- 48) RENNER, E.:
Glomeruläre Filtration und nephrotisches Syndrom;
In: Siegenthalers klinische Pathophysiologie, S. 742.
Thieme, Stuttgart (1970).
- 49) ROSER, H.:
Bemerkungen zum Nachweis von Paraproteinen und
ihrer klinischen Bedeutung.
Dtsch. med. Wschr. 93, 1324-1326 (1968).

- 50) SANDOR, G.:
Hyperalphaglobulinaemia of hormonal and pathological origin. Pathological conditions.
In: KAWERAU, E.: Serumproteins in health and disease, S. 465, Williams and Wilkins, Baltimore (1966).
- 51) SCHAUB, F.:
Gleichzeitiges Vorkommen von Makroglobulinämie Waldenström und von malignen Tumoren.
Schweiz. med. Wschr. 83, 1256-1257 (1953).
- 52) SCHEIDEGGER, J.J.:
Une micro-methode de l'immunoélectrophoresis.
Int. Arch. Allergy 7, 103-110 (1955).
- 53) SCHEURLIN, G.:
Diagnostische Ergebnisse der Immunelektrophorese.
Ärztl. Lab. 13, 239-252 (1967).
- 54) SCHRÖTER, R. und BUDER, H.-W.:
Untersuchungsprogramm für Nierenkranke.
In: DUTZ: Nierendiagnostik, S. 29-37
Fischer, Jena (1967).
- 55) SCHULZE, H.E., HEIDE, K. und HAUPT, H.:
Description and properties of A-globulin from human serum.
Klin. Wschr. 40, 729-732 (1962).
- 56) SCHUMACHER, K. und TURBA, F.:
Vergleichende Strukturuntersuchungen an normalen und pathologischen Gamma-Globulinen.
Klin. Wschr. 44, 1006-1010 (1966).
- 57) SIEBERTH, E.:
Über die Bedeutung der Papierelektrophorese für die Prognose und für die Therapie maligner Erkrankungen.
Krebsarzt 15, 152-164 (1960).
- 58) STANISLAWSKI-BIRENCWAJG, M.:
Etude immunochemique d'antigènes embryonnaires du rat.
C.R. Acad. Sci (Paris) 260, 364-366 (1965).
- 59) TAN, M. und EPSTEIN, W.V.:
A direct immunologic assay of human sera for Bence-Jones proteins (L-chains).
J. Lab. clin. Med. 66, 344-356 (1965).

- 60) TATARINOV, Y.S.:
Content of embryo-spezifische α_1 -globulin in
fetal and neonatal sera from adult humans with
primary carcinoma of the liver.
Fed. Proc. (Transl. Suppl.) 25, 344-356 (1966).
- 61) THEERMANN, P. und RUILE, K.:
Diagnostik und Therapie maligner Nierenparenchym-
tumoren.
Therapiewoche 37, 3058-3067 (1972).
- 62) UHLENBRUCK, G.:
Immunbiologie.
Goldmann, München (1971).
- 63) URIEL, J., de NECHAUD, B., STANISLAWSKI-BIRENCWAJG, N.,
MASSEYEFF, R., LE-BLANC, L., QUENNUM, C., LOISILLIER,
F. et GRABAR, P.:
Antigènes embryonnaires et cancer du foie chez
l'homme. Association de l' α_1 -foetoprotéine sérique
avec l'hépatome primaire.
C.R. Acad. Sci. 265, 75-78 (1967).
- 64) VOUTE, C.:
Die diagnostische Früherfassung des Hypernephroms
unter besonderer Berücksichtigung des protrahierten
Status febrilis.
Helv. med. Acta 28, 251-269 (1961).
- 65) WEICHSELBAUM, T.E.:
An accurate and rapide method for the determination
of proteins in small amounts of blood serum and
plasma.
Amer. J. Clin. Path. 16, 40-49 (1946).
- 66) WEICKER, H., KUHN, D. und STEGMANN, H.:
Nachweis eines kleinmolekularen Glykoproteids bei
Neoplasien und die Charakterisierung seiner chemi-
schen Besonderheiten.
Klin. Wschr. 43, 1215-1220 (1965).
- 67) WOODRUFF, M.F.A.:
Immunological aspects of cancer.
The Lancet I, 265-270 (1964).
- 68) WUHRMANN, F.:
Dysproteinämie und Neoplasma.
Schweiz. Z. Path. 10, 202-213 (1947).

- 69) WUHRMANN, F. und MÄRKI, H.H.:
Dysproteinämien und Paraproteinämien, 4. Aufl.
Schwabe, Basel/Stuttgart (1963).
- 70) ZÜHLKE, V. und HERMANN, G.:
Immunologische Untersuchungen zur Proteinurie
gesunder Personen mit Nachweis von Nierenproteinen.
Z. ges. exp. Med. 149, 333-341 (1969).
- 71) GOLD, P. and FREEDMAN, S.O.:
Demonstration of tumorspecific antigens in human
colonic carcinomata by immunological tolerance and
absorption techniques.
J. Exp. Med. 121, 439-471 (1965).

Herrn Prof. Dr. med. K. H. Bichler bin ich für die Überlassung des Themas sowie für die Beratung, Organisation und Leitung der Zusammenarbeit zwischen klinischen und theoretischen Forschungsbereichen zu Dank verpflichtet.

Herrn Prof. Dr. med. G. Rodeck danke ich für die Überlassung eines Arbeitsplatzes im Nierenfunktionslabor der Urologischen Universitätsklinik Marburg.

Herrn Dr. rer. nat. Ch. Kirchner (Zoologisches Institut der Universität Marburg) danke ich für die Unterstützung und Beratung bei der Erarbeitung des methodischen Teiles.

Bei der statistischen Auswertung war mir Herr Dipl.-Math. P. Zöfel (Zentrale Rechenanlage der Universität Marburg) behilflich.

Frau R. Albrecht und Frau H. Krause bin ich für die technische Unterstützung zu Dank verpflichtet.

L e b e n s l a u f

Am 15. Oktober 1946 wurde ich als Sohn des Arztes für Allgemeinmedizin Dr. med. Gabriel Porzsolt und seiner Frau Elisabeth geb. Dallago in Regensburg geboren.

Vom 1.9.1953 bis 15.7.1957 besuchte ich die Pestalozzischule in Regensburg. Am 21.7.1967 legte ich am Albrecht-Altdorfer-Gymnasium in Regensburg die Reifeprüfung ab.

Seit 9.10.1967 studiere ich an der Philipps-Universität in Marburg Humanmedizin. Nach bestandenem Physikum bemühte ich mich an der Urologischen Universitätsklinik Marburg um ein Promotionsthema, das mir von Herrn Prof. Dr. Bichler zur Bearbeitung überlassen wurde. Darüberhinaus konnte ich im Arbeitskreis um Herrn Prof. Dr. Bichler mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft an verschiedenen proteinchemischen Untersuchungen mitarbeiten.

Mein medizinisches Staatsexamen werde ich voraussichtlich im Sommersemester 1973 an der Philipps-Universität in Marburg ablegen.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren
und Dozenten:

in Marburg:

Amon, Aust, Berendes, Bichler, Bommer, Braasch, Brück,
Buchholz, Dimroth, Dölle, Englhardt, Exner, Friederich,
Golenhofen, Graul, Hamelmann, Heuser, Heinecker, Hilde-
brandt, Hort, Jakob, Karlson, Klaus, Koecke, Koransky,
Linneweh, Mahr, Mann, Martini, Nesswetha, Nöth, Nultsch,
Petry, Pots, Rodeck, Rohen, Schleyer, Schmitz-Moormann,
Schmid, Seidel, Siegert, Straub, Strohmeier, Stutte, Thoe-
nes, Voss, Walcher, Weppler, Wiegandt.

